



AUSLEGESCHRIFT

1 266 763

Nummer: 1 266 763

Aktenzeichen: K 56728 IV d/12 p

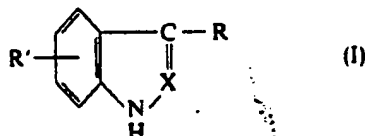
Anmeldetag: 27. Juli 1965

Anmeldetag: 25. April 1968

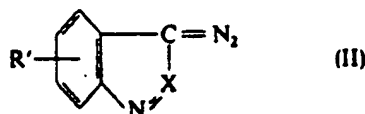
1

Es ist bereits bekannt, daß Diazoverbindungen der photolytischen Zersetzung unterliegen. Von dieser durch Lichtstrahlen bewirkten Reaktion der Diazoverbindungen wird sowohl bei der Synthese organischer Verbindungen in der chemischen Forschung als auch bei industriellen Fabrikationsverfahren Gebrauch gemacht.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von in 3-Stellung substituierten Indol- und Indazolderivaten der allgemeinen Formel I



in der R einen Pyridyl-(2)-, Thienyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, R' ein Wasserstoff- oder Chloratom oder einen Methoxyrest und X ein Stickstoffatom oder ein an einen Methyl- oder Phenylrest gebundenes Kohlenstoffatom bedeutet, wobei das Verfahren darin besteht, daß man die Lösung eines 3-Diazoindols bzw. -indazols der allgemeinen Formel II



in einem überschüssigen Lösungsmittel der allgemeinen Formel RH (III) mit ultraviolettem Licht bestrahlt, wobei in den Formeln II und III R, R' und X die obengenannten Bedeutungen besitzen.

Der Geschwindigkeitsablauf der Reaktion steht zu der Intensität der Bestrahlung in direktem Verhältnis. Auch die Temperatur der Reaktionslösung während der Einwirkung der ultravioletten Strahlung hat bei der erfindungsgemäßen Arbeitsweise Einfluß auf den Ablauf der Reaktion. Man arbeitet bei Temperaturen unter 100°C, Raumtemperatur ist im allgemeinen ausreichend, vielfach vorteilhaft. Darin liegt ein wesentlicher Vorteil dieses Verfahrens. Die Substituierung ist beendet, wenn die Stickstoffentwicklung aufhört.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlichen Verbindungen, d.h. in 3-Stellung durch cyclische organische Gruppen substituierte Derivate der Indol- bzw. Indazolreihe, sind größtenteils neu. In der Literatur sind nur wenige von ihnen beschrieben. Deren Herstellung erfolgt anders. Auf

Verfahren zur Herstellung von in 3-Stellung substituierten Indol- und Indazolderivaten

Anmelder:

Kalle Aktiengesellschaft,
6202 Wiesbaden-Biebrich

Als Erfinder benannt:

Dr. Leopold Horner, 6500 Mainz;
Dr. Oskar Sitt, 6202 Wiesbaden-Biebrich;
Dr. Ulrich Simon, 6200 Wiesbaden-Schierstein

2

ringsynthetischem Wege wurden das 3-Phenyl-2-methylindol, 3-(p-Methoxyphenyl)-2-phenylindol, 2,3-Diphenylindol und 3-Phenylindazol dargestellt. Diese Darstellungsmethode ist jedoch umständlich und verläuft über viele Stufen. Die Ausbeuten an Reaktionsprodukt sind daher schlecht.

Demgegenüber stellt das erfindungsgemäße Verfahren einen Weg dar, diese Verbindungen auf einfache Weise herzustellen. Die als Ausgangsstoffe zur Anwendung kommenden Diazoanhydride des Indols lassen sich nach den bekannten Verfahren von Castellana und d'Angelo (Gazz. Chim. Ital., 36, II [1906], 56) durch Diazotieren der entsprechenden 3-Aminoverbindungen in Eisessig darstellen.

Die Synthese von 3-Diazoindazolen durch Diazotieren von 3-Aminoindazolen in verdünnter HCl beschreibt E. Bamberger (Bericht der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 32 [1899], 1773). Vorteilhafter führt man die Diazotierung in konzentrierter Schwefelsäure mit festem Natriumnitrit durch.

Nachfolgend sind einige Verbindungen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellen sind, unter Angabe ihrer Formel und ihres Schmelzpunktes sowie der zu ihrer Herstellung verwendeten Reaktionskomponenten beispielsweise aufgeführt.

Beispiel 1

Die Lösung von 3,6 g (20 mmol) 3-Diazo-6-chlorindazol in 750 ccm Benzol wird dem direkten Sonnenlicht so lange ausgesetzt, bis die sich im Laufe der Belichtung rotfärbende Lösung mit Phloroglucin nicht mehr kuppelt. Das ist im allgemeinen nach etwa 6 Stunden der Fall. Danach wird

809 546/425

das Benzol im Vakuum abdestilliert, das Reaktionsprodukt hinterbleibt als brauner Rückstand.

Zur Gewinnung von reinem 3-Phenyl-6-chlorindazol wird der braune Rückstand in Aceton gelöst und an einer Säule mit neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Dabei wird farbgebende Verunreinigung am Säulenkopf festgehalten und bildet dort eine rotbraune Zone. Der die Säule verlassende acetone Extrakt ist noch rot gefärbt und wird zur Trockne eingedampft. Den trockenen Rückstand löst man in 50%igem Äthanol, klärt die Lösung in der Siedehitze mit Aktivkohle, filtriert sie und gibt Wasser zu dem Filtrat, aus dem sich darauf das 3-Phenyl-6-chlorindazol mit der Formel 5 abscheidet. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan—Benzol beträgt die Ausbeute 3,3 g = 71,5% der Theorie. Das gereinigte Produkt fällt in Form von farblosen spießigen Nadeln an, die bei 151 bis 153°C schmelzen. Bei Verwendung von 3-Diazo-5-chlorindazol als Ausgangsmaterial erhält man auf gleiche Weise in einer Ausbeute von 61% gereinigtes 3-Phenyl-5-chlorindazol mit der Formel 4, das bei 135 bis 136°C schmilzt.

Beispiel 2

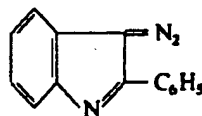
Man löst 3,6 g (20 mMol) 3-Diazo-6-chlorindazol in 750 ccm Pyridin und setzt die Lösung 7 Stunden

dem direkten Sonnenlicht aus. Die Pyridinlösung färbt sich während der Belichtung dunkelrot. Nach beendeter Belichtung wird das Pyridin durch Destillation im Vakuum weitgehend entfernt, es hinterbleibt ein brauner, noch pyridinhaltiger Rückstand.

Der verbleibende braune Rückstand wird zur Reinigung in Benzol gelöst und die benzolische Lösung an einer Säule mit neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die restliche Menge Pyridin wird mit Benzol eluiert, das unter dem Einfluß des Sonnenlichts gebildete 3-[Pyridyl-(2)]-6-chlorindazol mit Aceton extrahiert. Man verdampft das Lösungsmittel aus dem Extrakt, löst den Rückstand in wasserhaltigem Äthanol und kocht die alkoholische Lösung zur Entfernung des darin noch als Verunreinigung vorhandenen roten Farbstoffs mit Aktivkohle. Aus der filtrierten Lösung scheidet sich auf Zugabe von Wasser das Reaktionsprodukt 3-[Pyridyl-(2)]-6-chlorindazol mit der Formel 14 ab, das man durch nochmaliges Umkristallisieren aus Dioxan—Wasser in Form von farblosen feinen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 159 bis 160°C und in einer Ausbeute von 1,6 g = 34,5% der Theorie erhält. Wird Thiophen an Stelle von Pyridin bei der oben beschriebenen Reaktion verwendet, erhält man 3-Thiophenyl-6-chlorindazol, das farblose Kristalle mit dem Schmelzpunkt 186 bis 187°C bildet.

Beispiel 3

2,2 g (10 mMol) 3-Diazo-2-phenylindol entsprechend der Formel



werden in 330 ccm Cyclopenten gelöst, und die Lösung wird mit der handelsüblichen Quecksilber-Hochdrucklampe HBO 500 bestrahlt, bis die auftretende Stickstoffentwicklung zum Stillstand kommt. Das ist nach etwa 3 1/2 Stunden der Fall; die Menge freigesetzter Stickstoff beträgt 238 ccm, entsprechend 99% der Theorie. Aus der Reaktionslösung wird das Cyclopenten abdestilliert, es hinterbleibt ein rötlicher, öliges Rückstand.

Um das entstandene 3-Cyclopentenyl-2-phenylindol entsprechend der Formel 16 zu reinigen, löst man den öligen Rückstand in einem Gemisch aus gleichen Volumteilen Benzol und einer Benzinfraction mit den Siedegrenzen 60 bis 90°C und chromatographiert die Lösung an einer Säule mit neutralem Aluminiumoxyd. Die chromatographierte Lösung wird eingengt, aus ihr scheiden sich nach dem Erkalten als schwachgelbgefärbte Kristalle 1,15 g 3-Cyclopentenyl-2-phenylindol aus, die einer Ausbeute von 44% der Theorie entsprechen. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol—Cyclohexan hat das 3-Cyclopentenyl-2-phenylindol, das farblose Nadeln bildet, den Schmelzpunkt 163 bis 164°C.

Auf gleiche Weise erhält man 3-Cyclohexenyl-2-phenylindol (Formel 17) mit dem Schmelzpunkt 161 bis 162°C, wenn Cyclohexen, und 3-Cyclooctenyl-2-phenylindol (Formel 18) mit dem Schmelzpunkt 138 bis 140°C, wenn Cycloocten als Lösungsmittel für das 3-Diazo-2-phenylindol an Stelle des Cyclopentens verwendet wird.

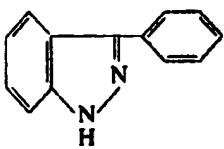
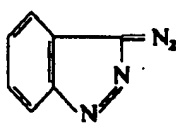

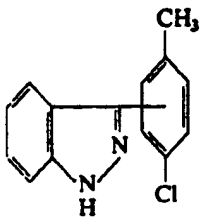
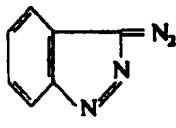

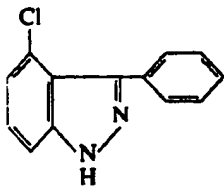
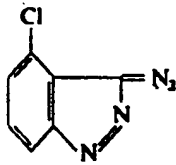

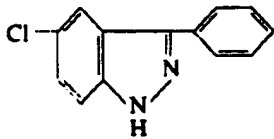
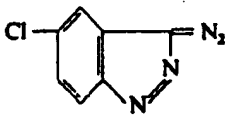

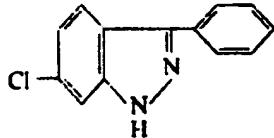
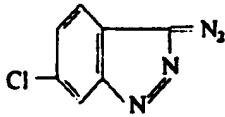

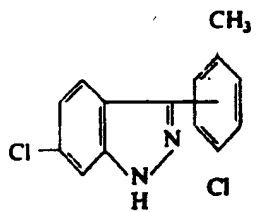
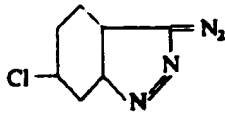

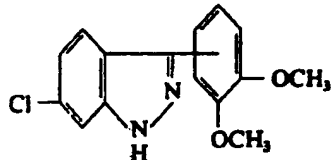
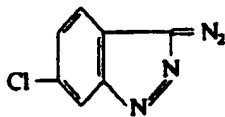
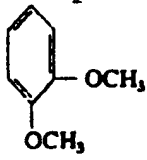
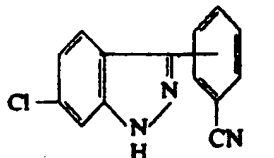
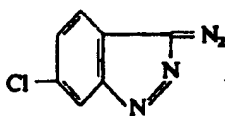

Beispiel 4

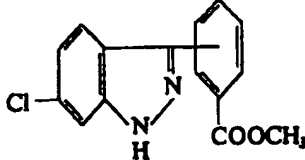
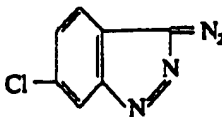
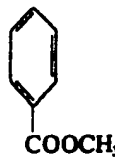
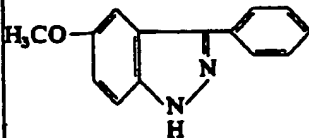
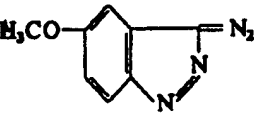

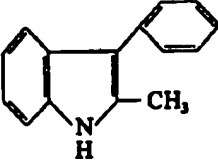
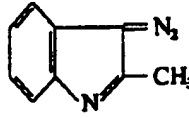

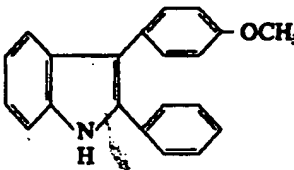
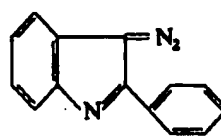

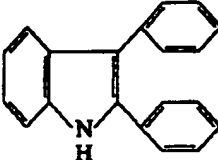
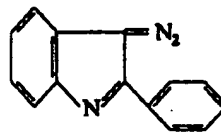

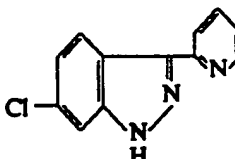
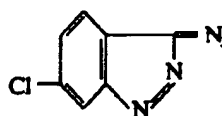

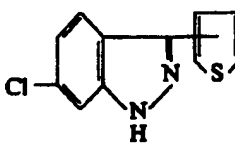
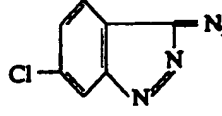

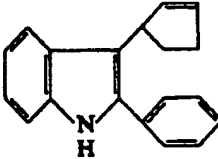
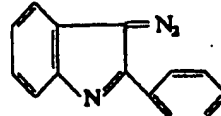

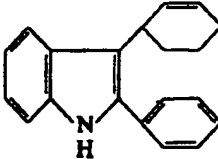
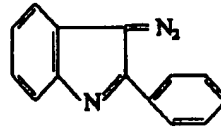

Löst man 1,1 g (5 mMol) 3-Diazo-2-phenylindol (s. Beispiel 3) in 330 ccm Cyclohexan und bestrahlt die Lösung mit der in Beispiel 3 genannten Quecksilber-Hochdrucklampe, so werden im Laufe von etwa 3 Stunden 88 ccm Stickstoff, das sind 73% der Theorie, freigesetzt. Demnach wird aus der nun goldgelben Lösung das Cyclohexan abdestilliert, das Reaktionsprodukt hinterbleibt als Rückstand.

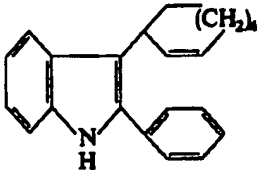
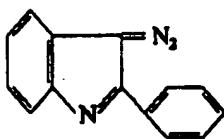

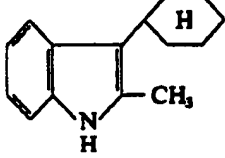
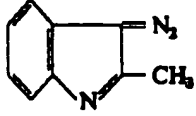

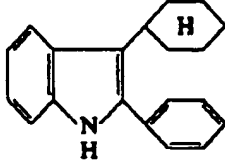
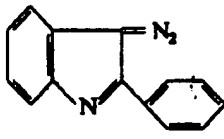

Zur Reinigung des gebildeten 3-Cyclohexenyl-2-phenylindols entsprechend der Formel 20 wird der Rückstand in 30 ccm Benzol aufgenommen und die benzolische Lösung an einer Säule mit neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Man extrahiert mit einem aus gleichen Volumteilen Benzol und Methylchlorid bestehenden Gemisch und entfernt aus dem schwachgelblichen Extrakt das Lösungsmittel durch Verdampfung.

Den verbleibenden Rückstand erhält man durch Umlösen in Benzol—Cyclohexan in Kristallform in einer Ausbeute von 0,65 g (47% der Theorie). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol—Cyclohexan besitzt das 3-Cyclohexenyl-2-phenylindol den Schmelzpunkt 158 bis 159°C.

3-Cyclohexyl-2-methylindol entsprechend Formel 19 erhält man auf gleiche Weise, wenn statt des 3-Diazo-2-phenylindols 3-Diazo-2-methylindol in Cyclohexan gelöst und die Lösung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe bestrahlt wird. Das gereinigte Pikrat schmilzt bei 180 bis 181°C.

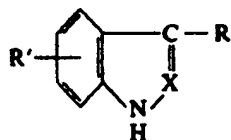
Nr.	3-Substitutionsprodukte	F. P. (°C)	3-Diazoanhydrid	Cyclische Reaktionspartner
1		115 bis 116		
2		141 bis 142		
3		204 bis 205		
4		135 bis 136		
5		151 bis 153		
6		169 bis 170		
7		166 bis 167		
8		288 bis 290		

Nr.	3-Substitutionsprodukte	F. P. (°C)	3-Diazoanhydrid	Cyclische Reaktionspartner
9		174 bis 175		
10		133 bis 134		
11		59 bis 60		
12		124 bis 125		
13		189 bis 190		
14		159 bis 190		
15		186 bis 187		
16		163 bis 164		
17		161 bis 162		

Nr.	3-Substitutionsprodukte	F. P. (°C)	3-Diazoenhydrid	Cyclische Reaktionspartner
18		138 bis 140		
19		180 bis 181 Pikrat		
20		158 bis 159		

Patentanspruch:

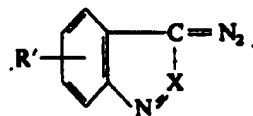
Verfahren zur Herstellung von in 3-Stellung 30
substituierten Indol- und Indazolderivaten der
allgemeinen Formel I



(I) 35

in der R einen Pyridyl-(2)-, Thienyl-, Cycloalkyl-,
Cycloalkenyl- oder einen gegebenenfalls substitu- 40
ierten Phenylrest, R' ein Wasserstoff- oder Chlor-
atom oder einen Methoxyrest und X ein Stick-
stoffatom oder ein an einen Methyl- oder Phenyl-

rest gebundenes Kohlenstoffatom bedeutet, da-
durch gekennzeichnet, daß man die
Lösung eines 3-Diazoindols bzw. -indazols der
allgemeinen Formel II



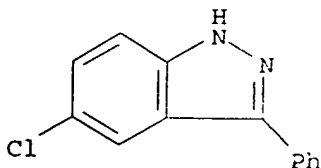
(II)

in einem überschüssigen Lösungsmittel der all-
gemeinen Formel RH (III) mit ultraviolettem
Licht bestrahlt, wobei in den Formeln II und III
R, R' und X die obengenannten Bedeutungen
besitzen.

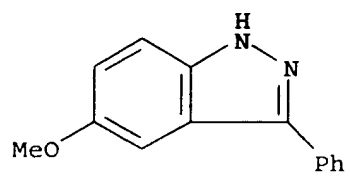
L10 ANSWER 70 OF 72 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1969:77962 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 70:77962
 TITLE: 3-Substituted indoles and indazoles
 INVENTOR(S): Horner, Leopold; Sues, Oskar; Simon, Ulrich
 PATENT ASSIGNEE(S): Kalle A.-G.
 SOURCE: Ger., 5 pp.
 CODEN: GWXXAW
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: German
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 1266763		19680425	DE	19650727

GI For diagram(s), see printed CA Issue.
 AB The title compds. (I and II) are synthetic intermediates and are prepd. by photolytic reactions of 3-diazoindoles and 3-diazoindazoles with R1H solvents. 3-Diazo-2-phenylindole (2.2 g.) in 330 ml. cyclopentene irradiated with a high-pressure Hg lamp until N evolution stops (3.5 hrs.), and the soln. worked up gave 1.15 g. 3-(2-cyclopentenyl)-2-phenylindole, m. 163-4.degree. (C6H6-cyclohexane). Similarly were obtained the following I (R1, R2, and m.p. given): 2-cyclohexenyl, Ph, 161-2.degree.; 2-cyclooctenyl, Ph, 138-40.degree.; cyclohexyl, Ph, 158-9.degree.; cyclohexyl, Me, - (picrate m. 180-1.degree.); Ph, Me, 59-60.degree.; 4-MeOC6H4, Ph, 124-5; and Ph, Ph, 189-90.degree..
 3-Diazo-6-chloroindazole (3.6 g.) in 750 ml. C6H6 exposed 6 hrs. to direct sunlight, and the product purified by chromatog. on neutral Al2O3 in Me2CO gave 3.3 g. 3-phenyl-6-chloroindazole, m. 151-3.degree. (C6H6-cyclohexane). Similarly were prepd. the following II (R1, R2, and m.p. given): Ph8 5-Cl, 135-6.degree.; 2-pyridyl, 6-Cl, 159-60.degree.; 2(or 3)-thienyl, 6-Cl, 186-7.degree.; Ph, H, 115-16.degree.; 2(or 3), 5(or 6)-ClMeC6H3(Z), H, 141-2.degree.; Ph, 4-Cl, 204-5.degree.; Z, 6-Cl, 169-70; 2,3(or 3,4)-(MeO)2C6H3, 6-Cl, 166-7.degree.; NCC6H4, 6-Cl, 288-90.degree.; MeO2CC6H4, 6-Cl, 174-5.degree.; and Ph, 5-OMe, 133-4.degree..
 IT 13097-03-5P 13097-05-7P
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (prepn. of)
 RN 13097-03-5 CAPLUS
 CN 1H-Indazole, 5-chloro-3-phenyl- (8CI, 9CI) (CA INDEX NAME)



RN 13097-05-7 CAPLUS
 CN 1H-Indazole, 5-methoxy-3-phenyl- (8CI) (CA INDEX NAME)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.